

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-139066

(43)Date of publication of application : 27.08.1982

(51)Int.Cl.

C07D217/14
A61K 31/47

(21)Application number : 56-024812

(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 20.02.1981

(72)Inventor : UEDA IKUO
MATSUO MASAOKI
MORINO DAIZO
KATO MASAYUKI
NAGANO MASANOBU

(54) ISOQUINOLINE DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

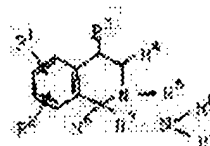
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: An isoquinoline derivative shown by the formula I (R¹ and R² are H, OH, acyloxy, alkoxy; R³ and R⁴ are H, or form a bond; R⁵ is H, acyl, R⁶ is H, or R⁵ and R⁶ form a bond; R⁷ is alkylene; R⁸ is H, alkyl; R⁹ is nitrogen-containing five-membered aromatic heterocyclic group substituted by alkyl; when R¹ is 6-hydroxy, R² is 7-hydroxy, and R³ and R⁶ are H, R⁸ is alkyl).

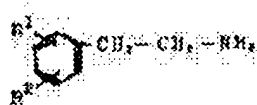
EXAMPLE: 6,7-Dihydroxy-1-[N-methyl-N-(1-methyl-1H-tetrazole-5-yl)-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

USE: A drug having a suppressing action on the secretion of gastric juice.

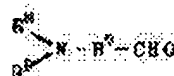
PROCESS: For example, a phenethylamine derivative shown by the formula II or its salt is reacted with a compound shown by the formula III or its reactive equivalent or their salts, to give a compound shown by the formula I.



I



II



III

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-139066

⑪ Int. Cl.³
C 07 D 217/14
A 61 K 31/47

識別記号
ACL

庁内整理番号
6675-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)8月27日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 26 頁)

⑭ イソキノリン誘導体およびその製造法

松原市東新町 5-1-25

⑮ 特 願 昭56-24812

⑯ 発 明 者 加藤眞行

⑰ 出 願 昭56(1981)2月20日

箕面市箕面 3-11-30

⑱ 発 明 者 植田育男

⑰ 発 明 者 長野正信

豊中市熊野町 4-13-36

吹田市新芦屋上 24 番 1-906 号

⑲ 発 明 者 松尾昌昭

⑱ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

豊中市中桜塚 5-4-12

大阪市東区道修町 4 丁目 3 番地

⑳ 発 明 者 森野代三

㉑ 代 理 人 弁理士 青木高

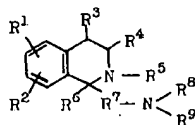
明 細 書

1. 発明の名称

イソキノリン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式

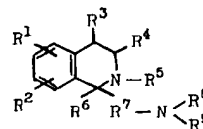


(式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子、ヒドロキシ基、アシルオキシ基または低級アルコキシ基を、 R^3 および R^4 は共に水素原子であるかまたは両者が一緒になって結合手を、 R^5 および R^6 は R^5 が水素原子またはアシル基であり、 R^6 が水素原子であるかまたは両者が一緒になって結合手を、 R^7 は低級アルキレン基、 R^8 は水素原子または低級アルキル基、 R^9 は低級アルキルで置換された窒素含有 5 員芳香複素環式基をそれぞれ意味し、 R^1 が 6-ヒドロキシ基、 R^2 が 7-ヒドロキシ基であり、かつ R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 がいずれも水素原子である場合には R^8 は低級アルキル基を意味するものとする)

水素原子である場合には R^8 は低級アルキル基を意味するものとする)

で示されるイソキノリン誘導体およびその塩類。

(2) 一般式

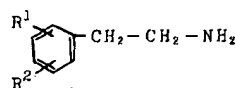


(式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子、ヒドロキシ基、アシルオキシ基または低級アルコキシ基を、 R^3 および R^4 は共に水素原子であるかまたは両者が一緒になって結合手を、 R^5 および R^6 は R^5 が水素原子またはアシル基であり、 R^6 が水素原子であるかまたは両者が一緒になって結合手を、 R^7 は低級アルキレン基、 R^8 は水素原子または低級アルキル基、 R^9 は低級アルキルで置換された窒素含有 5 員芳香複素環式基をそれぞれ意味し、 R^1 が 6-ヒドロキシ基、 R^2 が 7-ヒドロキシ基であり、かつ R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 がいずれも水素原子である場合には R^8 は低級アルキル基を意味するものとする)

するものとする)

で示されるイソキノリン誘導体およびその塩類の製造法において

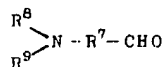
(i) 一般式



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示されるフェネチルアミン誘導体またはその塩類に、

一般式



(式中、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物またはその反応性均等物、またはそれらの塩類を作用させて、

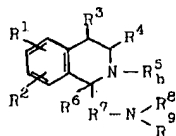
一般式

— 3 —

(式中、 R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類を、塩基の存在下に作用させることによって

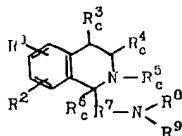
一般式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R_5^b 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類を得るか、または

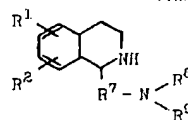
(i) 一般式



(式中、 R_5^b および R_5^c ならびに R_6^b および R_6^c は少なくとも一対の両者が一緒になって結合手を意味し、

— 5 —

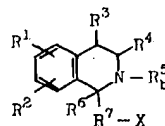
特開昭57-139066(2)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類を得るか、または

(ii) 一般式



(式中、 R_5^b および R^6 は共に水素原子であるかまたは両者が一緒になって結合手を、Xは酸残基をそれぞれ意味し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^7 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類に、

一般式

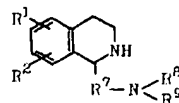


— 4 —

他の一対は水素原子または両者が一緒になって結合手を意味し、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類を還元反応に付すことによって、

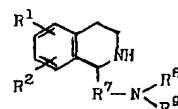
一般式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類を得るか、または

(iii) 一般式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ前と

— 6 —

同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類に、

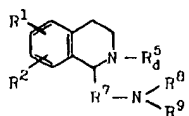
一般式



(式中、 R_d^5 はアシル基を意味する)

で示される化合物またはその反応性誘導体あるいはそれらの塩類を作用させることによって、

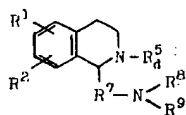
一般式



(式中、 $R^1, R^2, R_d^5, R^7, R^8$ および R^9 は前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類を得るか、または

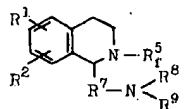
例 一般式



- 7 -

で示される化合物またはその塩類をアミノ保護基の脱離反応に付することによって、

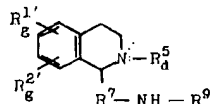
一般式



(式中、 R_f^5 はアミノアルキル置換アシル基を意味し、 R^1, R^2, R^7, R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類を得るか、または

(ト) 一般式



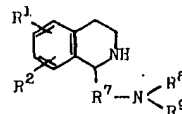
(式中、 $R_g^{1'}$ および $R_g^{2'}$ は同一または異なって水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基またはアシルオキシ基を意味し、 R_d^5, R^7 および R^9 は前と同じ意味である)

- 9 -

(式中、 $R^1, R^2, R_d^5, R^7, R^8$ および R^9 は前と同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類を R_d^5 のアシル基の脱離反応に付することによって、

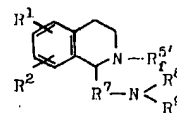
一般式



(式中、 R^1, R^2, R^7, R^8 および R^9 は前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類を得るか、または

例 一般式

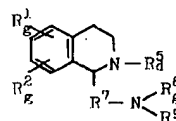


(式中、 $R_f^{5'}$ は保護されたアミノアルキル置換アシル基を意味し、 R^1, R^2, R^7, R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

- 8 -

で示される化合物またはその塩類にアルキル化剤を作用させることによって、

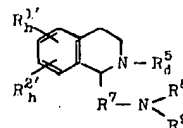
一般式



(式中、 $R_g^{1'}$ および $R_g^{2'}$ は同一または異なって水素原子、アシルオキシ基または低級アルコキシ基を意味し、 R_g^8 は低級アルキル基を意味し、 R_d^5, R^7 および R^9 は前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類を得るか、または

例 一般式

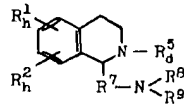


(式中、 $R_h^{1'}$ および $R_h^{2'}$ は少くとも一方がヒドロキシ基であり、他方が水素原子、ヒドロキシ基、ア

シルオキシ基または低級アルコキシ基を意味し、
 R_d^5 , R^7 , R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類にアシル化剤を
 作用させることによって、

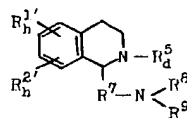
一般式



(式中、 R_h^1 および R_h^2 は少くとも一方がアシルオ
 キシ基であり、他方が水素原子、低級アルコキシ
 基またはアシルオキシ基を意味し、 R_d^5 , R^7 , R^8 お
 よび R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

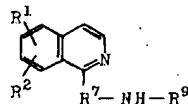
で示される化合物およびその塩類を得るか、また
 は

(II) 一般式



意味し、 R^1 , R^2 および R^9 は前と同じ意味である)
 で示される化合物またはその塩類を還元反応に付
 することによって、

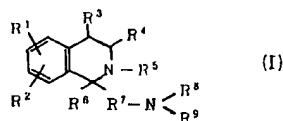
一般式



(式中、 R^1 , R^2 , R^7 および R^9 は前と同じ意味である)
 で示される化合物およびその塩類を得ることから
 なるイソキノリン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

この発明は、胃液分泌抑制作用を有し、医薬と
 して有用な一般式

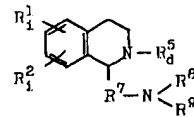


(式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原
 子、ヒドロキシ基、アシルオキシ基、または低級
 アルコキシ基を、 R^3 および R^4 は共に水素原子であ

(式中、 R_h^1 , R_h^2 , R_d^5 , R^7 , R^8 および R^9 はそれぞれ前
 と同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類に、

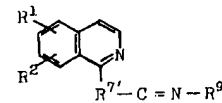
一般式



(式中、 R_h^1 および R_h^2 は少くとも一方が低級アル
 コキシ基であり、他方が水素原子、アシルオキシ
 基または低級アルコキシ基を意味し、 R_d^5 , R^7 , R^8
 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類を得るか、また
 は

(V) 一般式



(式中、 $R^{7'}$ は低級アルキレン基または結合手を

るかまたは両者が一緒になって結合手を、 R^5 およ
 び R^6 は R^5 が水素原子またはアシル基であり、 R^6 が
 水素原子であるかまたは両者が一緒になって結合
 手を、 R^7 は低級アルキレン基、 R^8 は水素原子また
 は低級アルキル基、 R^9 は低級アルキルで置換され
 た窒素含有5員芳香複素環式基をそれぞれ意味し、
 R^1 が6-ヒドロキシ基、 R^2 が7-ヒドロキシ基で
 あり、かつ R^3 , R^4 , R^5 および R^6 がいずれも水素原
 子である場合には R^8 は低級アルキル基であるもの
 とする)

で示される新規なイソキノリン誘導体、その塩類
 およびそれらの製造法に関するものである。

一般式(I)中、

R^1 および R^2 のアシルオキシ基としては、例えば
 アセトオキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオ
 キシ、イソブチルオキシ、パレリルオキシ、イ
 ソパレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノ
 イルオキシなどの低級アルカノイルオキシ基、ベン
 ゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、o-トルオ
 イルオキシ、m-トルオイルオキシ、p-トルオ

イルオキシなどのアロイルオキシ基が挙げられる。

R¹およびR²の低級アルコキシ基としては具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシなどが挙げられる。

R³のアシル基としてはベンゾイル、ナフトイル、トルオイル、キシロイルなどのアロイル基、ベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニルなどのアラルキルオキシカルボニル基、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニルなどのシクロアルキルカルボニル基が例示され、これらのアシル基はアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、アミノペンチル、アミノヘキシルなどのアミノアルキル基で置換されていてもよく、これらを置換分にもつアシル基の好ましい具体例としては

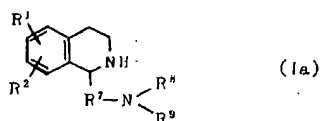
-15-

R³の窒素含有5員芳香複素環式基としては、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル等のトリアゾリル、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等のテトラゾリルなどの窒素原子を1~4個含有する5員複素環式基が挙げられる。これらの複素環式基はその任意の位置に前記、R³の低級アルキル基のような低級アルキル基を置換分として有しているものとする。

イソキノリン誘導体(II)の塩類としては、塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硫酸などの無機酸または酢酸、りんご酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸などの有機酸のような酸との付加塩が挙げられる。

この発明のイソキノリン誘導体(II)およびその塩類は次の方法によって製造することができる。

(a) 一般式



- 17 -

4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニル、4-アミノエチルシクロヘキシルカルボニル、4-アミノプロピルシクロヘキシルカルボニルなどが挙げられる。また上記のアシル基上の置換分であるアミノアルキル基におけるアミノ基は適当なアミノ保護基で保護されていてもよく、そのようなアミノ保護基の好ましい例としてはR³のアシル基として例示したようなアロイル基、アラルコキシカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基などが挙げられ、中でも好ましいのはベンジルオキシカルボニルである。

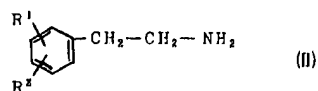
R³の低級アルキレン基としては具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレンなどが挙げられる。

R⁴の低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどが挙げられる。

- 16 -

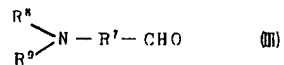
(式中、R¹, R², R³, R⁴およびR⁵はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類は、一般式



(式中、R¹およびR²はそれぞれ前と同じ意味である)

で示されるフェニルアミン誘導体またはその塩類に、一般式



(式中、R¹, R², R³およびR⁶はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物またはその反応性均等物、またはそれらの塩類を作用させることによって製造することができる。

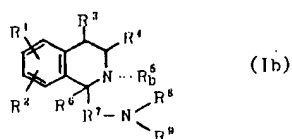
化合物(III)の反応性均等物としては、この反応において化合物(III)と同様に反応するすべての化合物

が挙げられ、さらに詳細には、1) 化合物(Ⅲ)のホルミル基における誘導体、例えばそのホルミル基がアセタール、ヘミアセタール、水化物(ジオール)、水化物の(モノもしくはジ)アシル体、チオアセタール、ヘミチオアセタール、シッフ塩基もしくはその互変異性エナミン、オキシム、セミカルバゾン、チオセミカルバゾン、メトキシサル、エトキシサル等のアルコキシサル基等になったもの、2) 化合物(Ⅲ)のホルミルメチレン基が2-アセトキシビニル、2-プロピオニルオキシビニル等の2-アシルオキシビニル基、2-メトキシビニル、2-エトキシビニル、2-プロポキシビニル、2-イソプロポキシビニル等の2-アルコキシビニル基、2-メチルチオビニル、2-エチルチオビニル、2-プロピルチオビニル等の2-アルキルチオビニル基、2-アミノビニル基等の誘導体になったものおよび3) 化合物(Ⅲ)または上記の反応性均等物1) または2) においてホルミル基に隣接したメチレンの水素がカルボキシ基またはその誘導体で置換された化合物があげられ、そ

- 19 -

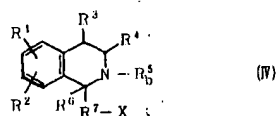
なお、原料化合物(Ⅲ)のうち、R⁸が低級アルキル基である化合物は新規であり、対応するR⁸が水素原子である化合物をN-アルキル化反応に付すことによって得ることができる。

(b) 一般式



(式中、R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸ および R⁹はそれぞれ前と同じ意味であり、R⁵およびR⁶は共に水素原子であるかまたは両者が一緒になって結合手を意味する)

で示される化合物およびその塩類は、一般式



(式中、R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ および R⁷はそれぞれ前と同じ意味であり、Xは酸残基を意味する)

- 21 -

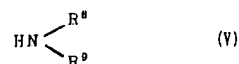
のようなカルボキシ基の誘導体としては、例えば、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、tert-ブチルエステルなどの低級アルキルエステルが挙げられる。

この方法で原料として使用する化合物(Ⅲ)ならびに(Ⅳ)およびその反応性均等物の塩類としては、目的物(Ⅰ)の塩類として例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応は酸の存在下に行なうこともでき、使用される酸としては、塩酸、硫酸、りん酸、臭化水素酸等の無機酸または酢酸、クロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。反応は通常メタノール、エタノール、n-ブタノール等のアルコール、水、ベンゼン、クロロホルム、ジオキサン等の反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で、もしくは無溶媒下に低温、室温、加温ないし溶媒の沸点程度の加熱下に行なわれ、溶媒は混合して用いることもでき、またこの反応は緩衝液中で行なうこともできる。

- 20 -

で示される化合物またはその塩類に、一般式



(式中、R⁸およびR⁹はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類を、塩基の存在下に作用させることによって得ることができる。

原料化合物(Ⅳ)においてXで表わされる酸残基とは塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、アルキル硫酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ジアルキルカルバミン酸などの酸の残基を意味する。

原料化合物(Ⅳ)および(Ⅴ)の塩類としては、化合物(Ⅰ)の塩類として例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応で用いられる塩基としてはナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属あるいはマグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物、アミド、水素化物、アルコキシドまたは炭

酸塩のほかにピリジンなどの有機塩基が挙げられる。これらの塩基のうち、特に好ましいものとしては水素化ナトリウムあるいは水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属が挙げられる。

この反応は例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエンのほかメタノール、エタノール等の低級アルコール類、エーテル、ベンゼン、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、ピリジンまたは水その他の反応に悪影響を及ぼさない溶媒中でもしくは無溶媒下に行うことができる。

反応温度は特に限定されず、冷却下、室温、加温下、加熱下のいずれで行ってもよい。

なお、この反応の原料物質である化合物(1b)のうち、新規化合物は例えばジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(Journal of the American Chemical Society)第55巻、第2555-2559頁(1933年)に記載の方法と同様の方法によって製造することがで

- 23 -

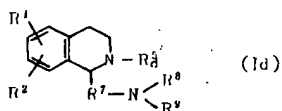
る。水素化アルミニウムカリウムなどで還元することにより行われる。

化合物(1c)の塩類としては化合物(1)の塩類として例示したものと同様のものが挙げられる。

ここで接触還元用金属触媒としては酸化白金、パラジウム・カーボン、ロジウム、ラネー・ニッケル等、また金属と酸による還元において、金属としては鉄、錫、亜鉛等が挙げられ、酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、蟻酸、酢酸、トリクロロ酢酸等が挙げられる。

また、水素化ホウ素アルカリ金属あるいは水素化アルミニウムアルカリ金属を用いる還元はメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で通常室温ないし加熱下に行われることが多い。

(d) 一般式

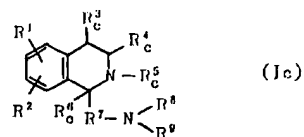


- 25 -

きる。

(c) 一般式(1a)で示される化合物およびその塩類は、また

一般式



(式中、 R^1, R^2, R^7, R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味であり、 R^3 および R^4 ならびに R^5 および R^6 は、少くとも一対の両者が一緒になって結合手を意味し他の一対は水素原子または両者が一緒になって結合手を意味する)

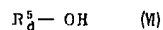
で示される化合物またはその塩類を還元反応に付すことによって製造することができる。

この方法は酸性条件下に接触還元用触媒の存在のもと水素で、金属と酸で、また水素化ホウ素アルカリ金属(水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムなど)または水素化アルミニウムアルカリ金属(水素化アルミニウムナトリウム、水

- 24 -

(式中、 R^9 はアシル基を意味し、 R^1, R^2, R^7, R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類は、前記の一般式(1a)で示される化合物またはその塩類に、一般式



(式中、 R^9 は前と同じ意味である)

で示される化合物またはその反応性誘導体あるいはそれらの塩類を作用させることによって得ることができる。

原料化合物(M)における R^9 のアシル基としては先に化合物(1)の R^9 のアシル基として例示したものが含まれる。

化合物(M)の反応性誘導体としては酸ハライド、酸無水物、アミド、エステル等が挙げられる。

原料化合物(M)を遊離酸もしくはその塩類の状態で使用する際は、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドのような通常の縮合剤の存在下に反応を行うのが有利である。なお、化合物(M)の塩としてはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、

- 26 -

アンモニウム塩等の無機塩基との塩またはトリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基との塩が挙げられる。

この反応は通常、溶媒中で行われ、溶媒としては、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ピリジンなどその他この反応に悪影響を及ぼさない一般有機溶媒が挙げられ、これらのうち親水性の溶媒は水と混合して使用することもできる。

またこの反応は水酸化アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、トリアルキルアミン、N,N-ジアルキルベンジルアミン、ピリジン等の塩基の存在下に行ってもよく、塩基もしくは前述の縮合剤のうち液体のものは溶媒を兼ねて使用することができる。反応温度は特に限定されず、氷冷下、室温、加温、加熱のいずれの状態でも行うことができる。

(e) 一般式 (Id) で示される化合物およびその塩

- 27 -

水素酸、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が最も常用される。酸による脱離において溶媒を使用する場合は、親水性有機溶媒、水またはそれらの混合溶媒が使用されることが多い。

塩基による脱離において、使用される塩基としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属等のアルカリ性金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等の無機塩基、トリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基等が挙げられる。これらの塩基による脱離反応は、水または親水性有機溶媒もしくはそれらの混合溶媒中で行われることが多い。

また、還元による脱離において、還元方法としては、例えば、ナズ、亜鉛等の金属あるいは2価化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と酢酸、プロピオン酸、塩酸等の有機もしくは無機酸等の酸を使用する方法、接触還元用金属触媒の存在下に還元する方法等が挙げられ、接触還元用金属触媒

類は、さらに一般式 (Id) で示される化合物またはその塩類を R_3^5 のアシル基の脱離反応に付すことによっても得ることができる。

この反応は R_3^5 のアシル基の種類ならびに R^1 および R^2 で表わされる置換基の種類に応じて酸または塩基による脱離、還元などの常用の方法で行われる。

R^1 および R^2 が同一または異なって水素原子、ヒドロキシ基または低級アルコキシ基であるときには、酸または塩基による脱離、還元などの常用のいずれの方法も用いることができるが、 R^1 および R^2 の両方もしくはいずれか一方がアシルオキシ基である場合には、還元による脱離が好ましい。

なお、 R^1 および R^2 の両方もしくはいずれか一方がアシルオキシ基である場合に酸または塩基による脱離反応を行うと該アシル基が脱離されてヒドロキシ基になるが、この場合もこの方法の範囲に含まれる。

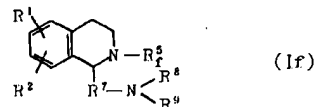
酸による脱離において、使用される酸は場合によって異なるが、減圧下で容易に留去できる臭化

- 28 -

としては、最も常用されるのはパラジウム触媒であるが、その他の触媒も用いられる。

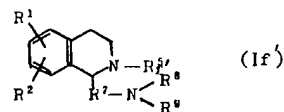
この反応の温度は特に限定されず、脱離すべきアシル基の種類、脱離方法の種類等に応じて適宜選択される。

(f) 一般式



(式中、 R_3^5 はアミノアルキル置換アシル基を意味し、 R^1 , R^2 , R^7 , R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類は一般式



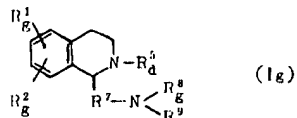
(式中、 $R_3^{5'}$ は保護されたアミノアルキル置換アシル基を意味し、 R^1 , R^2 , R^7 , R^8 および R^9 はそれ

それ前と同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類をアミノ保護基の脱離反応に付することによって得ることができる。

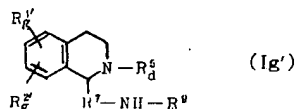
この反応は、保護基の種類にもよるが上記方法(e)で述べたような接触還元により行われることが多い。

(g) 一般式



(式中、 R_1^1 および R_2^2 は同一または異なって水素原子、低級アルコキシ基またはアシルオキシ基を意味し、 R_6^6 は低級アルキル基を意味し、 R_5^5 、 R^7 および R^8 は前と同じ意味である)

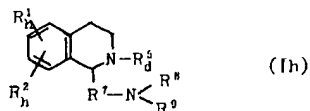
で示される化合物およびその塩類は一般式



- 31 -

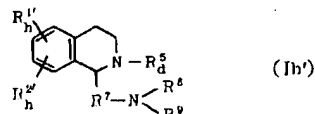
物(Ig)が得られるが、このような場合もこの方法の範囲に含まれる。

(h) 一般式



(式中、 R_1^1 および R_2^2 は少くとも一方がアシルオキシ基であり、他方が水素原子、アシルオキシ基または低級アルコキシ基を意味し、 R_5^5 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類は、一般式



(式中、 R_1^1 および R_2^2 は少くとも一方がヒドロキシ基であり、他方が水素原子、ヒドロキシ基、アシルオキシ基または低級アルコキシ基を意味し、 R_5^5 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味であ

- 33 -

(式中、 R_1^1 および R_2^2 は同一または異なって水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基またはアシルオキシ基を意味し、 R_5^5 、 R^7 および R^8 は前と同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類にアルキル化剤を作用させることによって得ることができる。

アルキル化剤としては通常のN-アルキル化剤が使用されるが、中でもヨウ化メチル、ヨウ化エチル等のハロゲン化アルキルが好ましく、これらのハロゲン化アルキルをアルキル化剤として使用する場合には、塩基の存在下にこの反応を行うのが望ましい。塩基として水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属が常用される。

この反応における溶媒、反応温度などの反応条件は上記の方法(d)と同様である。

なお、この反応において R_1^1 および(または) R_2^2 がヒドロキシ基である化合物(Ig')を原料として使用する場合には、それらのヒドロキシ基もアルキル化されて低級アルコキシ基となった化合

- 32 -

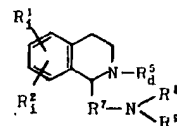
る)

で示される化合物またはその塩類にアシル化剤を作用させることによって得ることができる。

アシル化剤としては、前記の R^1 および R^2 のアシルオキシ基として例示したようなアシル部分を有するカルボン酸およびその反応性誘導体が挙げられる。

この反応は前記の方法(d)と同様に行われる。

(i) 一般式



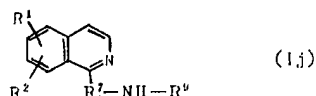
(式中、 R_1^1 および R_2^2 は少くとも一方が低級アルコキシ基であり、他方が水素原子、アシルオキシ基または低級アルコキシ基を意味し、 R_5^5 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類は、前記の化合物(Ih')またはその塩類にアルキル化剤を作用させることによって得ることができる。

- 34 -

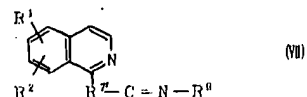
この反応は上記の方法(c)と同様にして行われる。

(j) 一般式



(式中、 R^1 , R^2 , R^7 および R^8 は前と同じ意味である)

で示される化合物およびその塩類は、一般式



(式中、 R^7 は低級アルキレン基または結合手を意味し、 R^1 , R^2 および R^8 は前と同じ意味である)で示される化合物またはその塩類を還元反応に付すことによって得ることができる。

原料化合物(VII)の塩類としては化合物(I)の塩類として例示したものと同様のものが挙げられる。

この方法における還元反応は接触還元用金属触媒を用いた接触還元によるのが望ましく、接触

- 35 -

導かれる場合もあり、このような場合も、この方法の範囲に含まれる。

この方法で使用する原料化合物(VII)は新規化合物であり、実施例に記載の方法またはそれらと同様の方法によって得ることができる。

上記の各方法によって得られる目的化合物は、常法によって単離、精製することができ、また所望ならば常法によって前記のような塩に導いてもよい。

下記の薬理試験データに示すごとく、この発明の目的化合物(I)は胃液分泌抑制作用を有し、医薬として有用である。

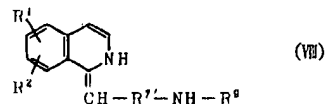
試験方法：

実験の数週間前に健康なビーグル犬にハイデンハイン嚢を調製した。各実験前18～24時間、食物を与えず水のみを与えた。実験当日、無菌的に静脈カテーテルを挿入した。ペンタガストリンをそのカテーテルを通して10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{時}$ の割合で注入して、最大下胃液分泌を起こさせた。分泌のプラトーが得られた後、検体(1 mg/Kg)を

- 37 -

還元は前記の方法(c)において挙げたような触媒の存在下に、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの反応に関与しない溶媒中で、室温ないし加熱下に行われることが多い。

なお、この反応において副産物として一般式



(式中、 R^1 , R^2 , R^7 および R^9 はそれぞれ前と同じ意味である)

で示される化合物またはその塩類が生成することもあるが、この化合物は次いで例えばヨウ化水素酸、臭化水素酸、塩酸などの酸の存在下に加熱することによって前記の目的物質(Ij)に導くことができ、この場合もこの方法の範囲に含まれる。

なお、上記の副生化合物(VIII)を化合物(Ij)に導く反応において、化合物(VIII)の R^1 あるいは R^2 がアシルオキシ基または低級アルコキシ基であるときは、反応条件によってはこれらの基がヒドロキシ基に

- 36 -

静注した。15分間隔で分泌量を測定し、相当する酸排出量を $\mu\text{EqH}^+/15\text{分}$ の単位で計算した。

試験結果：

各実施例で得られた化合物を検体とした試験結果を胃酸分泌の最大減少率(%)として計算し次の表に示した。

検 体 (実施例)	効 果 (%)
1 (b)	90.3
3	73.9
9	67
23	85.4
24	64.1
30	83.8
34	57.6
39	87.9
40	65.9

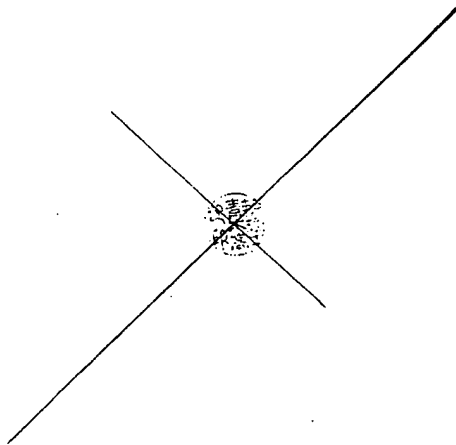
上記の結果から明らかなように、この発明の目的化合物(I)は抗潰瘍剤として有用である。

この発明の目的化合物(I)は、通常1回の投与量

- 38 -

0.1 mg/Kg ~ 500 mg/Kg で1日1~4回、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤、坐剤などの剤型で投与することができる。なお、上記の投与量は、患者の年齢、体重、体調あるいは投与方法によって適宜増減される。また、上記の各製剤は通常の担体および添加剤等を用いて従来の方法で製造することができる。

以下、実施例により、この発明を説明する。



- 39 -

$J=7.0\text{Hz}$), 3.16 (3H, s), 3.43 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 3.56 (4H, a, $J=7.0\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.70 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$)

(b) 目的化合物の製造:

3,4-ジヒドロキシフェネチルアミンの塩酸塩 (2.84 g) と N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタール (4.6 g) にエタノール (12 ml)、水 (4 ml) および濃塩酸 (0.9 ml) を加えて 90 °C で 5 時間撹拌した。反応液にインプロピルアルコールとエーテルを加えて放置した。析出した結晶を濾過しインプロピルエーテルで洗浄すると 6,7-ジヒドロキシ-1-[N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩の粗結晶 (2.3 g) が得られた。この結晶をさらに水、インプロピルアルコール、エーテルから再結晶した。収量 1.3 g。

- 41 -

実施例 1

(a) 原料化合物の製造:

(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタール (2.15 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (21 ml) に溶かし、ヨウ化メチル (3 ml) を加えて 5 °C に冷却した。水素化ナトリウム (65%) (0.57 g) を加えて 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水でそれぞれ 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた油状物を酢酸エチル、クロロホルム (1:4) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 30 g) によって精製すると油状の N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタール (2.18 g) が得られた。

IR (フィルム): 1580, 1450, 1060 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (CDCl_3): 1.13 (6H, t,

- 40 -

M. P. 237 - 238 °C

IR (ヌジール): 3600, 1590, 1528 cm^{-1}

NMR δ (ppm) ($\text{DMSO}-d_6$): 2.93 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.90 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.53 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.76 (1H, s), 8.5-10.3 (4H, m)

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

計算値: C 47.78; H 5.86; N 25.74; Cl 10.84(%)

実験値: C 47.54; H 5.78; N 25.55; Cl 10.99(%)

実施例 2

(a) 原料化合物の製造:

N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタール (10.0 g) と臭化エチル (7 ml) に N,N-ジメチルホルムアミド (80 ml) を加え氷冷した。水素化ナトリウム (65.5%) (2.0 g) を少量ずつ加え、氷冷下に 3 時間撹拌した。反応液を水

- 42 -

300 mlに注ぎ、塩化ナトリウムを加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を濃縮した。得られた油状物をクロロホルムを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、200 g）によって分離するとN-エチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタール(11.7 g)を油状物として得た。

IR (フィルム): 1575, 1450, 1410 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(CCl_4): 0.95-1.40(9H, m),

3.20-3.73(8H, m), 3.87 (3H, s),

4.55 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)

(b) 目的化合物の製造:

3,4-ジヒドロキシフェネチルアミンの塩酸塩(6.5 g)とN-エチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタール(11.7 g)にエタノール(50 ml), 水(20 ml)および濃塩酸(3.6 ml)を加えて4時間30分還流した。反応液

- 43 -

(2H, s)

実施例 3

2-ベンジルオキシカルボニル-1-[N-エチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(3.0 g)をエタノール(20 ml)に溶かし、10%パラジウム-炭素(0.6 g)を加えて常圧で接触還元した。反応液にN,N-ジメチルホルムアミドを加えて析出した沈殿を溶かし、触媒を濾過した。濾液にフマル酸(0.79 g)を加えて溶かし、減圧下濃縮し、得られた残留物をイソプロピルアルコールから結晶化し、さらに水から再結晶し1-[N-エチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンのフマル酸塩(1.3 g)を得た。

M. P. 205-207 °C

IR (ヌジオール): 3130, 1700, 1600,

1550, 1530 cm^{-1}

- 45 -

を減圧下濃縮すると油状物(16.5 g)を得た。油状物を水(100 ml)に溶かし、炭酸水素ナトリウム(11.5 g)を加えて氷冷した。ベンジルオキシカルボニルクロリド(5.8 g)を反応液の温度を6 °C以下に保ちつつ滴下し、同温度で2時間撹拌した。析出した沈殿を濾過し、水洗後乾燥すると10.5 gの油状物を得た。この油状物を酢酸エチルを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、200 g）で精製すると2-ベンジルオキシカルボニル-1-[N-エチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(6.75 g)を油状物として得た。

IR (ヌジオール): 1690, 1580, 1520 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.03 (3H, t,

$J=6.0\text{Hz}$), 2.1-2.83 (2H, m), 3.03-

4.00 (6H, m), 3.66 (3H, s), 5.07

(3H, ブロード s), 6.53 (1H, s),

6.70 (1H, s), 7.30 (5H, s), 8.80

- 44 -

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.06 (3H, t),

2.63-2.90 (2H, m), 2.99-3.70 (6H,

m), 3.93 (3H, s), 4.10-4.63 (1H,

m), 6.50 (2H, s), 6.53 (1H, s),

6.70 (1H, s)

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$

計算値: C 49.31; H 5.98; N 19.17(%)

実験値: C 49.51; H 6.11; N 19.12(%)

実施例 4

(a) 原料化合物の製造:

実施例 2(a)に記した方法と同様の方法でN-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタール(10.8 g)と臭化プロピル(11.3 g)から油状のN-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-N-プロピルアミノアセトアルデヒドのジエチルアセタールを得た。

IR (フィルム): 1570, 1450, 1410,

1380 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(CCl_4): 0.97 (3H, t,

- 46 -

$J=7.0\text{ Hz}$), 1.10 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$),
1.30-1.97 (2H, m), 3.13-4.26 (8H,
m), 3.83 (3H, s), 4.55 (1H, t,
 $J=5.0\text{ Hz}$)

(b) 目的化合物の製造:

3,4-ジヒドロフェネチルアミン塩酸塩 (3.1 g) および N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-N-プロピルアミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (9.3 g) にエタノール (20 ml) および 1 N 塩酸 (6.5 ml) を加えて 5 時間還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し油状物 (7.7 g) を得た。この油状物をメタノール (30 ml) で希釈し、フマル酸 (0.94 g) を加え溶解させた。この溶液を減圧下濃縮し、得られた結晶性残留物をメタノール、水から再結晶すると 6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-N-プロピルアミノ]アセトアルデヒド (2.9 g) が得られた。

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの 1/2 フマル酸塩 (2.9 g) が得られた。

M. P. 203 - 205 °C

IR (ヌジヨール): 3400, 1625, 1560,
1530 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 0.83 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.55 (2H, m), 2.40-4.37 (9H, m), 3.93 (3H, s), 6.43 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.20 (4H, ブロード s)

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1/2 \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

計算値: C 52.97; H 6.54; N 21.81(%)

実験値: C 52.33; H 6.60; N 21.34(%)

実施例 5

6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩 (12.2 g) を水 (120 ml) に加熱溶解し、炭酸水素ナトリウム (9.84 g) とテトラヒドロフラ

- 47 -

ン (60 ml) を加えた。4-10 °C にてトランス-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニルクロリド (13.9 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を攪拌下、1 時間かけて滴下した。さらに 2 時間反応させ、水 (500 ml) を加え結晶を濾取した。3.3 % エタノール水で再結晶させ 2-[トランス-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (17 g) を得た。

M. P. 151 - 153 °C

IR (ヌジヨール): 3310, 1685, 1615,
1590 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 0.6-2.0 (10H, m), 2.50-3.00 (4H, m), 3.10-3.83 (4H, m), 3.60 および 3.70 (3H, それぞれ s), 5.00 (2H, s), 5.10 および 5.50 (1H, それぞれ m), 6.50 (1H, s),

- 49 -

- 48 -

6.63 および 6.73 (1H, それぞれ s),

7.00-7.50 (2H, ブロード), 7.40

(5H, s), 8.50-9.00 (2H, ブロード)

実施例 6

2-[トランス-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (2 g) をエタノール (30 ml) および水 (15 ml) の混液に懸濁し、10 % パラジウム炭素 (500 mg) を加え、常圧で接触還元した。6 N 塩酸を加え酸性とし触媒を濾去した。濾液から溶媒を留去し、残液をエタノールに溶解させ結晶化すると 2-[トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩 (1.0 g) を得た。

M. P. 227 - 231 °C (分解)

- 50 -

IR (ヌジヨール): 3350, 1625, 1600 cm^{-1} NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 0.30-2.00(10H,

m), 2.00-4.00 (8H, m), 3.63および

3.77 (3H, それぞれs), 5.13および

5.57 (1H, それぞれm), 6.50 (1H, s),

6.60および6.73 (1H, それぞれs),

7.0-9.0 (6H, ブロード)

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$

計算値: C 53.15 ; H 6.69 ; N 21.69(%)

実験値: C 52.22 ; H 6.40 ; N 21.32(%)

実施例7

6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩(18.72g)を水(120ml)に加熱溶解させ、得られた溶液に40-50℃で固体の炭酸水素ナトリウム(5.04g)を加えた。溶液を氷冷し、炭酸水素ナトリウム(10.08g)、テトラヒドロフラン(40ml)および水(20ml)を加えた。ベンジルオキシカルボニルクロリド(11.6g)

- 51 -

ン(72ml)に溶解して氷冷し、ジバロイルクロリド(6ml)を加えて攪拌した。3時間後、ジバロイルクロリド(5ml)を追加し、室温で20時間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、生じた沈殿を濾過して水洗後乾燥し、2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ジビバロイルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの粗結晶(8.99g)を得た。一部の結晶をメタノールから再結晶した。

M. P. 230-235℃

IR (ヌジヨール): 3270, 1752, 1695,

1620, 1125 cm^{-1} NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.26 (18H, s),

2.80 (2H, m), 3.0-4.3 (4H, m),

3.57 (3H, s), 4.96 (2H, m), 5.3

(1H, m), 7.03 (1H, s), 7.10 (1H,

s), 7.30 (6H, m)

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_8$

計算値: C 62.26 ; H 6.62 ; N 14.52(%)

- 53 -

を30分間かけて滴下した後、2時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、水、ついで含水エタノールで洗浄すると2-ベンジルオキシカルボニル-6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(23.69g)が得られた。

M. P. 211-216℃

IR (ヌジヨール): 3470, 3280, 1660,

1620 cm^{-1} NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 2.60 (2H, m),

3.0-4.3 (4H, m), 3.6 (3H, ブロード s),

5.0 (2H, m), 5.27 (1H, m), 6.53

(1H, s), 6.73 (1H, s), 6.8-7.6

(6H, m), 8.83 (2H, s)

実施例8

2-ベンジルオキシカルボニル-6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(6.92g)を乾燥ピリジ

- 52 -

実験値: C 62.25 ; H 6.47 ; N 14.51(%)

実施例9

2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ジビバロイルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(8.99g)をエタノール(100ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に懸濁し、10%パラジウム炭素(1.7g)を加えて常圧で接触還元した。反応終了後、触媒を濾過し、イソプロピルアルコールで洗浄した。濾液にフマル酸(1.02g)を加えて加熱して溶かし、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をメタノール、水の混合溶媒に溶かし、活性炭を加えて5分間放置した。活性炭を濾過して濾液を濃縮し、結晶の析出がはじまるところで放置した。得られた結晶を濾過し、イソプロピルアルコールで洗浄すると1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ジビバロイルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの1/2フマル酸塩(4.6g)が得られた。

- 54 -

M. P. 167 - 170 °C

IR (ヌジール): 1760, 1600, 1568,
1100 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 1.33 (18H, s), 2.93 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.40 (1H, m), 5.60 (4H, s), 6.53 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.50 (1H, s)

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_6 \cdot 1.2 \text{H}_2\text{O}$

計算値: C 54.99 ; H 6.76 ; N 16.03

実験値: C 55.44 ; H 6.77 ; N 16.23

実施例 10

実施例 7 で得られた 2-ベンジルオキシカルボニル-6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (5.0 g) に乾燥ピリジン (50 ml) を加え氷冷した。P-ートルオイルクロリド (3.7 ml) を滴下して、室温で攪拌し、12 時間後、P-ートルオイルクロリド

- 55 -

ボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ビス(p-ートルオイルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (2.3 g) に N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) とエタノール (15 ml) を加え、10%パラジウム炭素 (1.2 g) によって常圧で接触還元した。反応後、触媒を濾過し、濾液に濃塩酸 (1 ml) を加えて減圧下濃縮すると結晶性の残留物が得られた。この結晶をメタノール、水、N,N-ジメチルホルムアミドから再結晶すると 1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ビス(p-ートルオイルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩 (1.4 g) を得た。

M. P. 246 - 248 °C

IR (ヌジール): 3200, 3120, 1750,
1730, 1625, 1495 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 2.37 (6H, s), 2.97-4.27 (6H, m), 3.87 (3H, s), 4.67-5.13 (1H, m), 7.37 (4H, d,

- 57 -

特開昭57-139066(15)

(0.6 ml) を追加してさらに室温で5時間攪拌した。反応液を水 (250 ml) に注ぎ、析出した結晶を濾過して水洗した。得られた結晶をアセトニトリル、ジオキサンから再結晶すると 2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ビス(p-ートルオイルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (3.35 g) が得られた。

M. P. 240 - 242 °C

IR (ヌジール): 3250, 3210, 3120,
1730, 1690, 1605, 1500 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 2.36 (6H, s), 2.70-3.20 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.20-4.50 (4H, m), 4.90-5.27 (2H, m), 5.30-5.70 (1H, m), 7.0-7.6 (6H, m), 7.37 (5H, s), 7.90 (4H, d, J=8.0 Hz)

実施例 11

実施例 10 で得られた 2-ベンジルオキシカル

- 56 -

J=8.0 Hz), 7.50 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.90 (4H, d, J=8 Hz), 9.98 (2H, ブロード s)

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

計算値: C 61.25 ; H 5.32 ; N 15.31 ;

Cl 6.46 (%)

実験値: C 61.11 ; H 5.20 ; N 15.31 ;

Cl 6.47 (%)

実施例 12

実施例 1 (b) で得られた 6,7-ジヒドロキシ-1-[(N-メチル-N-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩 (19.3 g) を水 (100 ml) に加熱して溶かし、炭酸水素ナトリウム (12 g) を加えて攪拌した。溶液を 5 °C に冷却し、水 (50 ml)、テトラヒドロフラン (50 ml) と炭酸水素ナトリウム (12 g) を加えた。ベンジルオキシカルボニルクロリド (12.1 g) を 30 分かけて滴下し、次に 5 °C で 1 時間 10 分攪拌すると油状物が生じた。反応液を酢酸エチ

- 457 -

- 58 -

ルで3回抽出し、酢酸エチル層をあわせて水、飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を濃縮すると油状の2-ベンジルオキシカルボニル-6,7-ジヒドロキシ-1-[N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(29g)を得た。

IR (CHCl₃): 3300, 1685, 1590,

1520cm⁻¹

NMR δ(ppm)(DMSO-d₆): 2.60 (2H, m),

2.8-4.2 (4H, m), 3.13 (3H, s),

3.80 (3H, s), 5.06 (2H, s), 5.26

(1H, m), 6.56 (1H, s), 6.70 (1H,

s), 7.30 (5H, ブロード s), 8.80

(2H, ブロード s)

実施例 13

2-ベンジルオキシカルボニル-6,7-ジヒドロキシ-1-[N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]

- 59 -

3.0-4.0 (4H, m), 3.80 (3H, s),

5.08 (2H, s), 5.46 (1H, m),

7.1 (1H, s), 7.26 (1H, s),

7.40 (5H, s)

実施例 14

2-ベンジルオキシカルボニル-1-[N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ビス(ビバロイルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(10g)をエタノール(100ml)と水(30ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(2.0g)を加えて常圧で2時間接触還元した。触媒を濾過し、エタノールで洗浄し、濾液にフマル酸(1.95g)を加えて加熱して溶かした。溶液を減圧下約80mlまで濃縮し放置した。析出した結晶を濾過し、メタノール、水から再結晶すると1-[N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ビス(ビバロイルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンのフマル酸塩(4.5g)を得た。

- 61 -

-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(26.8g)に乾燥ピリジン(110ml)を加え5℃に冷却した。ビバロイルクロリド(19ml)を5分間かけて滴下し、5℃で2時間20分攪拌した。反応液にビバロイルクロリド(6ml)を追加し、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層をあわせて、水で2回飽和食塩水で1回洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち減圧濃縮すると油状物を得た。この油状物を塩化メチレンを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 150g)により精製すると油状の2-ベンジルオキシカルボニル-1-[N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ビス(ビバロイルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(4.1g)が得られた。

IR (CHCl₃): 1750, 1690, 1585cm⁻¹

NMR δ(ppm)(DMSO-d₆): 1.30 (18H,

s), 2.83 (2H, m), 3.13 (3H, m),

- 60 -

M. P. 222-225℃

IR (ヌジヨール): 1758, 1700, 1590,

1118, 1100cm⁻¹

NMR δ(ppm)(DMSO-d₆): 1.26 (18H, s),

2.86 (2H, m), 3.10 (2H, m),

3.13 (3H, s), 3.76 (2H, m),

3.93 (3H, s), 4.50 (1H, m),

6.53 (2H, s), 7.07 (1H, s),

7.20 (1H, s), 8.33 (3H, ブロード s)

元素分析: C₁₇H₂₈N₆O₈

計算値: C 56.43; H 6.67; N 14.63(%)

実験値: C 56.08; H 6.71; N 14.79(%)

実施例 15

実施例 7 で得られた2-ベンジルオキシカルボニル-6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(6.92g)と無水炭酸カリウム(16.56g)にN,N-ジメチルホルムアミド(60ml)を加えて5℃に冷却した。ヨウ化メチル(8ml)を加えて攪拌し

徐々に室温にもどした。23時間後、反応液に氷水を加えて攪拌し、析出した結晶を濾過し、水で洗浄すると2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(6.0g)が得られた。少許の結晶をN,N-ジメチルホルムアミド、水、メタノールから再結晶した。

M. P. 193 - 198 °C

IR (ヌジヨール): 3270, 1685, 1615,

1460 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 2.73 (2H, m),

3.0-4.3 (4H, m), 3.6 (3H, s),

3.73 (6H, s), 4.96 (2H, m), 5.26

(1H, m), 6.73 (1H, s), 6.83

(1H, s), 6.9-7.5 (6H, m)

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$

計算値: C 59.90; H 5.97; N 18.98(%)

実験値: C 60.05; H 5.72; N 18.61(%)

実施例 16

- 63 -

4.66 (1H, m), 6.80 (1H, s),

6.90 (1H, s), 7.70 (1H, m),

9.3-10.3 (2H, m)

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

計算値: C 48.07; H 6.19; N 24.02;

Cl 10.13

実験値: C 48.22; H 6.26; N 24.23;

Cl 10.44

実施例 17

実施例 7 で得られた 2-ベンジルオキシカルボニル-6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(3.46g)をN,N-ジメチルホルムアミド(35ml)に溶かし、7°Cに冷却してヨウ化メチル(3.0ml)を加えた。水素化ナトリウム(65%) (1.2g)を少量ずつ20分間かけて加え、そののち4時間30分5°Cで攪拌した。反応液に塩化アンモニウム(2.1g)を加えて5分間攪拌し、その後、水を加えて攪拌した。生じた沈殿を濾過し、水で洗

2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.9g)に濃塩酸(5ml)、水(10ml)とn-ブタノール(5ml)を加え100°Cで9時間攪拌した。4時間後に濃塩酸(5ml)を追加した。反応液を濃縮し、メタノールとイソプロピルアルコールから結晶化すると0.6gの1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩(0.6g)を得た。

一部を水、イソプロピルアルコール、メタノールから再結晶した。

M. P. 195 - 205 °C

IR (ヌジヨール): 3600, 3300, 1608,

1515 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 3.0 (2H, m),

3.43 (2H, m), 3.80 (2H, m),

3.73 (6H, s), 3.80 (3H, s),

- 64 -

浄すると2-ベンジルオキシカルボニル-1-[N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(3.65g)を得た。

一部をN,N-ジホルムアミドおよび水から再結晶した。

M. P. 182 - 184 °C

IR (ヌジヨール): 1700, 1595, 1458 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 2.53 (2H, m),

3.20 (2H, m), 3.5-4.0 (2H, m),

3.76 (12H, ブロード s), 5.07 (2H,

ブロード s), 5.3 (1H, m), 6.76

(1H, s), 6.76 (1H, s), 6.86

(1H, s), 7.30 (5H, s)

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$

計算値: C 61.05; H 6.24; N 18.57

実験値: C 61.82; H 6.64; N 17.66

実施例 18

実施例 17 で得られた 2-ベンジルオキシカル

ボニール]—[N—メチル—N—(1—メチル—1H—テトラゾール—5—イル)アミノメチル]—6,7—ジメトキシ—1,2,3,4—テトラヒドロイソキノリン(2.95g)をエタノール(60ml)とN,N—ジメチルホルムアミド(25ml)に懸濁し、10%パラジウム—炭素(0.75g)を加えて常圧で接触還元した。シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより原料の消失を確認したのち、触媒を濾過し、イソプロピルアルコールで洗浄した。母液にフマル酸(0.46g)を加えて溶かし、減圧下濃縮した。得られた粗結晶を、水、イソプロピルアルコールから再結晶すると、1—[N—メチル—N—(1—メチル—1H—テトラゾール—5—イル)アミノメチル]—6,7—ジメトキシ—1,2,3,4—テトラヒドロイソキノリンのフマル酸塩(1.3g)を得た。

M. P. 188—192℃

IR (ヌジヨール): 1700, 1585, 1512 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 2.90 (2H, m),
3.20 (2H, m), 3.17 (3H, s),

— 67 —

M. P. 240—242℃(分解)

IR (ヌジヨール): 3350, 1615, 1520 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 2.70—3.20

(2H, ブロード), 3.20—3.60 (2H, ブロード), 3.60—4.10 (2H, ブロード),
3.77 (3H, s), 3.83 (3H, s),
4.60 (1H, ブロード), 6.63 (1H, s),
6.83 (1H, s), 7.63 (1H, t,
J=6Hz), 9.00—10.00 (3H, ブロード)

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_6 \cdot \text{HCl}$

計算値: C 47.78 ; H 5.86 ; N 25.72

実験値: C 47.43 ; H 5.90 ; N 25.97

実施例 20

4—ベンジルオキシ—3—メトキシフェネチルアミンの塩酸塩(29.4g)と(1—メチル—1H—テトラゾール—5—イル)アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタール(21.5g)にトリフルオロ酢酸(70ml)を加え、92℃で3時間30分加熱した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物にメタノール(300ml)を加え還流し

— 69 —

特開昭57-139066(18)

3.80 (2H, m), 3.73 (6H, s),

3.93 (3H, s), 4.50 (1H, m),

6.47 (2H, s), 6.73 (1H, s),

6.80 (1H, s), 8.36 (3H, ブロード s)

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6$ として

計算値: C 52.52 ; H 6.00 ; N 19.35(%)

実験値: C 52.55 ; H 6.03 ; N 19.37(%)

実施例 19

3—ヒドロキシ—4—メトキシフェネチルアミンの塩酸塩(2.9g)、(1—メチル—1H—テトラゾール—5—イル)アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタール(4.0g)および濃塩酸(1.6ml)をエタノール(14ml)および水(5.7ml)の混液に加え3時間還流した。冷却し、析出する結晶を濾取し、エタノールで洗浄後、含水イソプロピルアルコールから再結晶すると6—ヒドロキシ—1—[(1—メチル—1H—テトラゾール—5—イル)アミノメチル]—7—メトキシ—1,2,3,4—テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩(2.9g)を得た。

— 68 —

た。その溶液に活性炭(0.5g)を加えて搅拌後、濾過し、母液を約1/2の容積まで常圧で濃縮した。得られた溶液を冷却すると6.3gの結晶を得た。母液を濃縮するとさらに2.1gの結晶を得た。これらの結晶をあわせてメタノール(375ml)に加熱して溶かし、活性炭(0.4g)で処理したのち、減圧下約75mlまで濃縮し、室温で放置すると6.7gの結晶を得た。母液を濃縮するとさらに0.8gの結晶を得た。この結晶をあわせて、メタノール(270ml)に加熱して溶かし、活性炭(0.35g)を加えて搅拌した。活性炭を濾過し、常圧で濃縮したのち放置すると7—ヒドロキシ—1—[(1—メチル—1H—テトラゾール—5—イル)アミノメチル]—6—メトキシ—1,2,3,4—テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩(6.6g)を得た。

M. P. 240—242℃(分解)

IR (ヌジヨール): 1675, 1620, 1400 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 3.06 (2H, m),
3.43 (2H, m), 3.83 (3H, s),

— 70 —

3.86 (3H, s), 3.80 (2H, m),
4.63 (1H, m), 6.83 (2H, s),
7.66 (1H, ブロード t, J=5.0 Hz),
9.0-9.8 (3H, m)

元素分析: $C_{13}H_{18}N_6O_2 \cdot HCl$

計算値: C 47.78 ; H 5.86 ; N 25.72 ;
Cl 10.85

実験値: C 48.08 ; H 5.93 ; N 26.03 ;
Cl 10.98

実施例 21

実施例 5 で得られた 2-[(トランス-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-6,7-ジヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(10.1g)のピリジン(40ml)の溶液に無水酢酸(5.67g)を氷冷下加えた。徐々に室温にもどし16時間反応した。水(200ml)を加え、結晶を回収し、風乾後エタノールから再結晶すると6,7-ジアセトオキシ-2-[(トランス-

-71-

1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(6.5g)と10%パラジウム炭素(1.2g)をエタノール(250ml)に加えて常圧接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧留去し、残液に水を加えて得られる結晶を回収し、含水エタノールから2回再結晶し、7-アセトオキシ-2-[(トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-6-ヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(1.3g)を得た。
M.P. 179-183℃(分解)

IR (ヌジール): 3320, 1610, 1590 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 0.50-1.80

(10H, ブロード), 1.75 (3H, s),
2.45-3.00 (6H, m), 3.30-3.80
(2H, m), 3.60 および 3.70 (3H,
それぞれ s), 5.10 および 5.50 (1H,
それぞれ m), 6.50 (1H, s), 6.63
および 6.73 (1H, それぞれ s),

-73-

ス-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(8.4g)が得られた。

M.P. 165.5-168℃

IR (ヌジール): 3380, 3270, 1750,
1710, 1600 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 0.50-1.80

(10H, m), 2.30 (6H, s), 2.50-3.10
(4H, m), 3.40-4.00 (4H, m),
3.63 および 3.73 (3H, それぞれ s),
5.03 (2H, s), 5.30 および 5.75 (1H,
それぞれ ブロード), 7.10 (1H, s),
7.17 および 7.23 (1H, それぞれ s),
7.35 (5H, s)

実施例 22

6,7-ジアセトオキシ-2-[(トランス-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-1-[(1-メチル-

-72-

7.70(1H, ブロード)

元素分析: $C_{22}H_{31}O_4N_7$

計算値: C 57.75 ; H 6.83 ; N 21.43

実験値: C 58.32 ; H 7.05 ; N 21.36

実施例 23

(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタール(6.30g)および3-ヒドロキシフェネチルアミンのヨウ化水素酸塩(5.97g)をエタノール(26ml)および水(10ml)の混液に加えて、加熱しながら攪拌することにより溶解した。この溶液に濃塩酸(3.3ml)を加えて、6時間25分加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残液をイソプロピルアルコールに加熱下溶解した。この溶液を放冷して、析出する結晶を回収し乾燥した。この結晶(4.0g)を、少量の水に加熱して溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH=7-8 に調整して生ずる白沈を回収し、乾燥した。この白色粉末を水(100ml)に懸濁し、濃塩酸を加えて攪拌し室温まで冷却してから沈殿を回収、乾燥

-74-

した。この粗結晶を水およびイソプロピルアルコールの混合溶媒から再結晶し、白色針状晶(2.5 g)を得た。さらに水およびイソプロピルアルコールの混合溶媒から再結晶し、減圧下に60℃で13時間乾燥すると、白色針状晶の6-ヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩(1.3 g)を得た。
M. P. 239.5 - 242℃(分解)

IR (ヌジール): 3500, 3400, 3220,
3140, 2770, 1618 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 2.73-3.20
(2H, m), 3.20-3.60 (2H, m),
3.60-4.10 (2H, m), 3.82 (3H, s),
4.63 (1H, t, J=6Hz), 6.63 (1H,
s), 6.70 (1H, dd, J=10Hz, 2Hz),
7.18 (1H, d, J=10Hz), 7.50-7.80
(1H, m), 9.62 (2H, s)

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6 \cdot \text{HCl}$

計算値: C 48.57 ; H 5.78 ; N 28.32(%)

- 75 -

M. P. 235℃(分解)

IR (ヌジール): 3250, 1610, 1595,
1580 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 2.76-3.60
(4H, m), 3.17 (3H, s), 3.67-4.20
(2H, m), 4.05 (3H, s), 4.46-4.90
(1H, m), 6.67 (1H, s), 6.73 (1H,
dd, J=8Hz, 1Hz), 7.20 (1H, d,
J=8Hz), 9.65 (2H, s)

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_6 \cdot \text{HCl}$

計算値: C 50.24 ; H 6.16 ; N 27.04(%)

実験値: C 49.78 ; H 6.06 ; N 26.79(%)

実施例 25

6-ヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩(8.20 g)を水(57 ml)に加え、約70℃に加熱しながら攪拌することにより溶解させた。この溶液に炭酸水素ナトリウム(4.1 g)およびテトラヒドロフランを加え、氷水で冷却した。さらに炭酸水

実施例 24

実施例 1 (a)で得たN-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノアセトアルデヒドのジエチルアセタール(1.61 g)および3-ヒドロキシフェネチルアミンの塩酸塩(1.00 g)をエタノール(4.3 ml)および水(1.7 ml)の混液に加え、加熱しながら攪拌することにより溶解した。この溶液に濃塩酸(1.0 ml)を加え、5時間50分撪流した。溶媒を留去し、残渣をHP-20(吸着樹脂, 三菱化成, 150 ml)を充てんしたカラムに通した。冷水溶出部の溶媒を減圧下濃縮し、イソプロピルアルコールを加えて析出する結晶を回収した。この結晶を水およびイソプロピルアルコールの混合溶媒から再結晶し、減圧下に60℃で8時間乾燥すると、白色結晶の6-ヒドロキシ-1-[N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩(327 mg)が得られた。

- 76 -

素ナトリウム(4.2 g)を追加し、内温10℃以下でベンジルオキシカルボニルクロリド(6.19 g)を滴下した。氷水冷却下、2時間40分攪拌後、生ずる白沈を減圧下回収し、水およびエタノールで洗浄した。この白色粉末を減圧下室温で10時間乾燥すると、2-ベンジルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(10.75 g)を得た。

M. P. 232 - 234℃(分解)

IR (ヌジール): 3440, 3300, 3250,
3130, 1660, 1610 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 2.63-3.03
(2H, m), 3.03-4.43 (4H, m),
3.63 (3H, m), 5.02 (2H, d, J=5.5Hz)
5.30 (1H, t, J=7.5Hz), 6.62 (1H,
s), 6.68 (1H, dd, J=10Hz, 2.4Hz)
6.90-7.60 (6H, m)

実施例 26

- 77 -

- 462 -

- 78 -

2-ベンジルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(3g)のジメチルホルムアミド(30ml)溶液に、ヨウ化メチル(1.62g)および炭酸カリウム粉末(1.57g)を加え、約80℃で9時間30分加熱撹拌した。反応液を氷水にそそぎ、生ずる白沈を濾取し、水およびエタノールで洗浄した。減圧下に室温で乾燥して、白色粉末の2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.63g)を得た。

M.P. 197-201℃(分解)

IR (ヌジヨール): 3270, 1682, 1620 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 2.63-3.03

(2H, m), 3.03-4.46 (4H, m),

3.63 (3H, ブロード s), 3.75 (3H, s),

4.86-5.17 (2H, m), 5.17-5.60 (1H,

m), 5.53-7.67 (9H, m)

- 79 -

NMR δ (ppm)(CDCl $_3$): 2.60-3.26

(4H, m), 3.46-4.33 (2H, m),

3.73 (3H, s), 3.80 (3H, s),

5.16 (1H, m, $W_{1/2}=14\text{Hz}$),

6.67 (1H, s), 6.74 (1H, dd,

$J=9\text{Hz}$, 2Hz), 7.16 (1H, d,

$J=9\text{Hz}$)

元素分析: C $_{13}$ H $_{18}$ ON $_4$

計算値: C 56.92 ; H 6.61 ; N 30.64%

実験値: C 55.54 ; H 6.35 ; N 30.27%

実施例 28

実施例 25 で得られた 2-ベンジルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(3.0g)をビリジン(30ml)に懸濁し、氷冷し、撹拌しながらビバロイルクロリド(1.1g)を滴下した。滴下後、80-100℃で5時間40分撹拌した。反応溶液を氷水(120ml)にそそぎ、生ずる白沈を濾取し、水およびエタノールで洗浄した。減

実施例 27

2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(1.02g)のジメチルホルムアミド(40ml)溶液へ、10%パラジウム-炭素(100mg)を加え、水素気流下で4時間50分撹拌した。粉末濾紙を用いて触媒を濾別した。N,N-ジメチルホルムアミド溶液を減圧下に濃縮してエタノールを加え、再度粉末濾紙を用いて触媒を濾別した。溶媒を減圧下に留去して得られる粗結晶を、エタノールおよびN,N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒から再結晶し、減圧下に60℃で5時間乾燥すると白色結晶の1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(191mg)を得た。

M.P. 161-162℃

IR (ヌジヨール): 3340, 3180, 3100,

1605 cm^{-1}

- 80 -

圧下に乾燥すると白色粉末の2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-ビバロイルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(3.49g)を得た。

M.P. 217-218℃(分解)

IR (ヌジヨール): 3252, 1742, 1680,

1620 cm^{-1}

NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 1.28 (9H,

s), 2.62-3.00 (2H, m), 3.08-4.35

(4H, m), 3.58 (3H, ブロード s),

4.78-5.12 (2H, m), 5.18-5.56 (1H,

m), 6.81-7.48 (8H, m)

実施例 29

実施例 28 で得られた 2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-ビバロイルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(7.37g)のN,N-ジメチルホルムアミド(150ml)溶液へ10%パラジウム-炭素(0.74g)

を加え、水素気流下で3時間30分攪拌した。粉末ろ紙を用いて触媒をろ別した。さらに同じ操作を2回くり返した。ジメチルホルムアミド溶液を減圧下約30mlに濃縮し、エタノール(100ml)を加えて析出する結晶をろ取した。さらにこの結晶をエタノール(100ml)から再結晶し減圧下で乾燥することにより、1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-ビバロイルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(3.82g)を得た。

M. P. 156-158℃(分解)

IR (スジョール): 3250, 1742, 1618 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 1.30 (9H, s),

2.56-3.22 (4H, m), 3.22-3.84 (2H,

m), 3.74 (3H, s), 4.00-4.20 (1H,

m), 6.79 (1H, s), 3.86 (1H, dd,

$J=8\text{Hz}$, 3Hz), 7.26 (1H, d,

$J=8\text{Hz}$)

実施例30

1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5

-83-

イル)アミノメチル-6-ビバロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.35g)をピリジン(35ml)に懸濁し、氷冷し、攪拌しながら4-トルオイルクロリド(1.01g)を滴下した。滴下後室温で20分攪拌し、さらに約80℃で6時間加熱攪拌した。反応溶液を氷水(100ml)にそそぎ、生ずる白沈をろ取した。この粉末をN,N-ジメチルホルムアミドおよびイソプロピルアルコールの混合溶媒から再結晶し、減圧下で加熱乾燥すると白色結晶の2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-(p-トルオイルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.61g)が得られた。

M. P. 233-235℃(分解)

IR (スジョール): 1715, 1680, 1620 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 2.73-3.18

(2H, m), 3.18-4.40 (4H, m), 3.65

(3H, ブロード s), 4.90-5.20 (2H, m),

-85-

1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-ビバロイルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.82mg)をエタノール(5ml)に加熱して溶解し、この溶液に冷却下、シュウ酸(54.4mg)のエタノール(5ml)溶液を滴下して、生ずる白色沈殿をろ取した。さらにエタノールおよびN,N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒から再結晶し、減圧下で60℃で12時間乾燥すると、白色結晶の1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-ビバロイルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの1/2シュウ酸塩(207mg)を得た。

M. P. 236-237℃(分解)

IR (スジョール): 3220, 1758, 1615,

1600 cm^{-1}

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_6 \cdot \frac{1}{2}\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$

計算値: C 55.52; H 6.47; N 21.58(%)

実験値: C 55.27; H 6.44; N 21.46(%)

実施例31

実施例25で得られた2-ベンジルオキシカル

-84-

5.20-5.70 (1H, m), 7.0-7.63 (10H, m), 8.06 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例32

2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-(p-トルオイルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.59g)のN,N-ジメチルホルムアミド(80ml)溶液へ10%パラジウム-炭素(258mg)を加え、水素気流下で3時間10分攪拌した。粉末ろ紙を用いて触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮後、エタノールを加えて析出する結晶をろ取した。この結晶をエタノールおよびN,N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒に加熱溶解し、熱時ろ過した。ろ液を放冷し、析出する結晶をろ取した。この結晶をエタノールおよびN,N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒から再結晶すると白色結晶の2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-(p-トルオイルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒ

-86-

ドロイソキノリン (0.6 g) が回収された。さらに母液を減圧下に濃縮し、エタノールを加えて析出する結晶を濾取し、減圧下に 50℃ で 8 時間乾燥すると、白色結晶の 1-[(1-メチル-1 H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-6-(p-トルオイルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (30.3 mg) が得られた。

M. P. 178-180℃ (分解)

IR (ヌジヨール): 3290, 3150, 1730, 1605 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 2.67-3.86 (6H, m), 3.76 (3H, s), 4.03-4.33 (1H, m), 6.86-7.60 (5H, m), 8.00 (2H, d, J=8Hz)

実施例 33

1-メチル-1 H-テトラゾール-5-アミン (1.98 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (45 ml) に溶かし、5℃ に冷却したのち、水素化ナトリウム (6.5 g) ^(0.9 g) を加えて 50 分間撹拌した。別に 1-クロロメチル-3,4-ジヒドロイソキノリ

- 87 -

ルオキシカルボニルクロリド (4.5 g) を滴下し、5℃ で 2 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、酢酸エチル層に生じている沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄すると、2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-アミノ-1 H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (1.94 g) を得た。

M. P. 207-210℃

IR (ヌジヨール): 3270, 1688, 1618, 1452 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 2.83 (2H, m), 3.0-4.3 (4H, m), 3.60 (3H, ブロード s), 5.00 (2H, m), 5.40 (1H, m), 7.3 (9H, m)

実施例 34

実施例 33 で得た 2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1 H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (0.26 g) に酢酸 (2 ml)、濃塩酸 (2 ml) を加えて 100℃ で 1 時間 30 分

- 89 -

ンの塩酸塩 (4.32 g) を水にとかし、炭酸水素ナトリウムで中和して、トルエンで 3 回抽出した。トルエン層 (約 15 ml) を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。先に得た 1-メチル-1 H-テトラゾール-5-アミンの N,N-ジメチルホルムアミド溶液を -30℃ に冷却し、窒素ガスで置換した。この溶液に上で得たトルエン溶液を 10 分間かけて加え、-50~-15℃ で 1 時間 30 分撹拌した。反応液にエタノール (15 ml) を水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g) を加え、0℃ で 1 時間 30 分撹拌した。反応液を -20~-30℃ に冷却し、濃塩酸を滴下して酸性にしたのち、減圧下溶媒を濃縮した。残留物に水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和して、塩化メチレンで 3 回抽出した。塩化メチレン層を 2 N 塩酸で 3 回抽出し、水層をあわせて減圧下濃縮すると油状物を得た。

得られた油状物に、水 (30 ml) とテトラヒドロフラン (10 ml) を加えて氷冷下撹拌した。炭酸水素ナトリウム (9 g) を加え、ついでベンジ

- 88 -

ン撹拌した。反応液を濃縮し、残留物にエタノールを加えて濃縮すると結晶化した。粗結晶をメタノール、イソプロピルアルコール、エーテルから再結晶すると 1-[(1-メチル-1 H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの 2 塩酸塩 (0.193 g) が得られた。

M. P. 168-178℃

IR (ヌジヨール): 2900, 1695, 1585, 1035 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 3.16 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.76 (1H, m), 7.03 (2H, ブロード s), 7.30 (4H, m), 9.3-10.3 (2H, m)

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_8 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.25$

イソプロピルアルコール

計算値: C 46.09; H 6.06; N 25.29; Cl 21.34 (%)

実験値: C 46.29; H 6.16; N 25.45;

- 90 -

実施例 35

実施例 33 で得られた 2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (1.75 g) に N,N-ジメチルホルムアミド (17 ml) を加え、5℃に冷却しヨウ化メチル (1 ml) を加えた。水素化ナトリウム (65%) (0.22 g) を加えて、5℃で3時間撹拌した。反応液に氷水を加え、塩化メチレンで3回抽出した。塩化メチレン層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル 30 g, 溶出溶媒酢酸エチル, 塩化メチレン (15 : 85)〕で精製すると、2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (1.73 g) を油状物として得た。

- 71 -

放置した。析出した結晶をろ過し、メタノールで洗浄すると 1.2 g の結晶を得た。この結晶を水、イソプロピルアルコールから再結晶すると、1-[(N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン]のフマル酸塩 (0.9 g) が得られた。

M. P. 196 - 197 °C

IR (ヌジヨール): 1700, 1585 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 2.9-3.6

(4H, m), 3.16 (3H, s), 3.6-4.2

(2H, m), 3.96 (3H, s), 4.63

(1H, m), 6.50 (2H, s), 7.26

(4H, ブロード s), 8.10 (3H, ブロード s)

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4$

計算値: C 54.53 ; H 5.92 ; N 22.45(%)

実験値: C 54.46 ; H 5.82 ; N 22.23(%)

実施例 37

(a)原料化合物の製造(1):

5,7-ジメトキシイソキノリン (23 g) の塩

IR (CHCl_3): 1680, 1580 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 2.86 (2H, m),

3.16 (3H, ブロード s), 3.0-4.3 (4H,

m), 3.80 (3H, s), 5.07 (2H, s),

5.46 (1H, dd, $J=5.0\text{ Hz}$, $J=7.0\text{ Hz}$),

7.3 (9H, m)

実施例 36

2-ベンジルオキシカルボニル-1-[(N-メチル-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (1.6 g) を酢酸 (12 ml), 濃塩酸 (10 ml) 中で 100 °C で 1 時間 30 分撹拌した。反応液を濃縮し、得られた油状物を水に溶かし、固体の炭酸水素ナトリウムで中和したのち、塩化メチレンで3回抽出した。塩化メチレン層を水、飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下濃縮すると結晶性残留物 (1.06 g) を得た。粗結晶をメタノール (30 ml) に加熱して溶かし、フマル酸 (0.45 g) を加えて撹拌した。溶液を 10 ml まで濃縮し

- 72 -

化メチレン (340 ml) 溶液にシアン化カリウム (39.6 g) の水 (200 ml) 溶液を加え、撹拌しつつ 0 °C でベンゾイルクロリド (85.4 g) を 2 時間で加え、次いで反応混合物を徐々に室温に戻した。さらに室温で 3 時間撹拌した後、塩化メチレン層を分取し、1%水酸化ナトリウム水溶液 (300 ml) で 3 回、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をエタノール、エーテルで結晶化し、ろ取した。この粗結晶をエタノールとクロロホルムの混液から再結晶し、2-ベンゾイル-1-シアノ-5,7-ジメトキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン (23 g) を得た。

M. P. 163 - 165 °C

IR (ヌジヨール): 1660, 1600, 1575 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (CDCl_3): 3.87 (6H, s),

6.35 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.50 (1H,

s), 6.53 (2H, s), 6.55 (1H, d,

$J=8\text{ Hz}$), 7.57 (5H, m)

(b)原料化合物の製造(2):

上で得られた2-ベンゾイル-1-シアノー-5,7-ジメトキシ-1,2-ジヒドロイソキノリン(2.3g)のN,N-ジメチルホルムアミド(150ml)溶液を(50%)水酸化ナトリウム(8.3g)のジメチルホルムアミド(172ml)の懸濁液に窒素気流中、-10℃ないし-8℃で25分間かけて滴下した。これにヨウ化メチル(51g)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液を30分かけて滴下し、更に2時間撹拌した。反応混合物を氷水に注入し、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をジオキサン(600ml)に溶かし5%水酸化ナトリウム水溶液(270ml)を加えて50℃で30時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を塩化メチレンで抽出し、抽出液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、粗5,7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリンを得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム・酢酸エチル流出部より得られる結晶をエタノールから再結晶すると5,7-

- 95 -

デヒド(4.6g)を得た。

M. P. 132 - 133 °C

IR (ヌジール): 1690, 1620 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (CDCl_3): 3.92 (6H, s),

6.55 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.05

(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.13 (1H,

d, $J=2\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),

10.30 (1H, s)

(d) 目的化合物の製造:

5,7-ジメトキシイソキノリン-1-カルボアルデヒド(4.5g)、1-メチル-1H-テトラゾール-5-アミン(2.05g)および触媒量のピペラジンをトルエン(110ml)に加え、14時間還流した。冷後、結晶を濾取し、熱クロロホルムに溶かし、不溶物を濾取し、濾液を乾固させると5,7-ジメトキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]イソキノリン(4.6g)を得た。これをジオキサン(200ml)に懸濁し、酸化白金(2g)を加えて常圧接触還元し、触媒を濾去し、濾液を乾固し

- 97 -

ジメトキシ-1-メチルイソキノリン(9.75g)を得た。

M. P. 88 - 91 °C

IR (ヌジール): 1675, 1620 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (CDCl_3): 2.87 (3H, s),

3.93 (6H, s), 6.48 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),

7.18 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.80 (1H, d,

$J=6\text{Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

(c) 原料化合物の製造 (3):

上で得られた5,7-ジメトキシ-1-メチルイソキノリン(9.7g)と二酸化セレン(7.92g)をジオキサン(80ml)に加え、2時間、撹拌下還流した。冷後、溶媒を減圧留去し残渣を塩化メチレンで抽出した。溶媒を留去し残渣にエタノール(200ml)を加え、不溶物を濾別した。濾液から溶媒を留去し残渣を少量のクロロホルムに溶かしシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル・クロロホルム流出部から得られる結晶をエタノール・クロロホルムから再結晶すると5,7-ジメトキシイソキノリン-1-カルボアル

- 96 -

デヒドをエタノール・エーテルで粉末化させた。粉末をクロロホルムに懸濁し、30分間撹拌し、濾取すると5,7-ジメトキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]イソキノリン(1.05g)を得た。

M. P. 217 - 220 °C (分解)

IR (ヌジール): 3250, 1625 cm^{-1}

NMR δ (ppm) (CDCl_3): 3.80 (3H, s),

3.87 (3H, s), 3.97 (3H, s),

5.08 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.87

(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.13 (1H, d,

$J=2\text{Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=6\text{Hz}$),

7.80 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),

8.28 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

上記化合物を得た濾液を乾固し、酢酸エチルに懸濁し、30分間撹拌すると、5,7-ジメトキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチレン]-1,2-ジヒドロイソキノリン(2.15g)を得た。

M. P. 225 - 230 °C (分解)

- 98 -

IR (ヌジヨール): 1620, 1580 cm^{-1} マスペクトラム: M^+ 300NMR δ (ppm)(CDCl_3): 3.63 (3H, s),

3.80 (3H, s), 3.93 (3H, s),

6.17 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.55(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),7.77 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),7.97 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

実施例 38

実施例 37 (d) で得られた 5,7-ジメトキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチレン]-1,2-ジヒドロイソキノリン(1.55g)をヨウ化水素酸(62ml)に加え、8時間還流した。溶媒を減圧留去し、炭酸水素ナトリウム水を加えて中和後、濾過し乾燥させると1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル-5,7-ジヒドロキシイソキノリン(550mg)を得た。

M.P. 255-257 $^{\circ}\text{C}$ (分解)(塩酸塩)

-99-

テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-5,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩(240mg)を得た。

M.P. 257 $^{\circ}\text{C}$ (分解)IR (ヌジヨール): 3250, 1610, 1600 cm^{-1} NMR δ (ppm)($\text{DMSO}-d_6$): 2.60-3.00

(2H, m), 3.0-3.90 (4H, m),

3.83 (3H, s), 4.60 (1H, m),

6.27 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.40 (1H,d, $J=2\text{Hz}$), 7.67 (1H, t, $J=6\text{Hz}$),

9.00-10.0 (4H, ブロード)

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_6 \cdot \text{HCl}$

計算値: C 46.08; H 5.48; N 26.87

実験値: C 45.68; H 5.46; N 27.10

実施例 40

実施例 37 (d) で得られた 5,7-ジメトキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]イソキノリン(540mg)と酸化白金(500mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)と酢酸(50ml)の混液に加え、

IR (ヌジヨール): 3300, 1685, 1620 cm^{-1} NMR δ (ppm)($\text{DMSO}-d_6$): 3.82 (3H, s),4.95 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.77 (1H,d, $J=2\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=2\text{Hz}$),7.33 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.77 (1H,d, $J=6\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),

9.33 (1H, s), 10.50 (1H, s)

実施例 39

実施例 38 で得られた 1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-5,7-ジヒドロキシイソキノリン(520mg)と酸化白金(500mg)をジメチルホルムアミド(125mg)と酢酸(30ml)の混液に加え、3気圧で10時間中圧接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エタノールを加え、析出した結晶を濾取し、水を加え不溶物を濾去し、濾液を濃縮し、H₂O(20(吸着樹脂・三菱化成)(75ml)を充てんしたカラムに通した。冷水溶出部から得られるあわ状物質をエタノールから結晶化し、濾取すると1-[(1-メチル-1H-

-100-

3気圧で7時間中圧接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧留去し、残渣をエーテルで洗浄して濾取すると5,7-ジメトキシ-1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン酢酸塩(55mg)を得た。

M.P. 188-190 $^{\circ}\text{C}$ (分解)IR (ヌジヨール): 1625, 1585 cm^{-1} NMR δ (ppm)($\text{DMSO}-d_6$): 2.86

(3H, s), 2.30-2.60 (2H, m),

2.60-3.30 (2H, m), 3.30-4.30

(3H, m), 3.80 (3H, s), 3.85

(6H, s), 6.10 (2H, s), 6.40

(2H, s), 7.10 (1H, ブロード)

出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高